

Einteilung der Psychopharmaka

Substanzen mit
vorwiegend dämpfender
Wirkung auf die Psyche

Tranquilizer

Neuroleptika
(Antipsychotika)

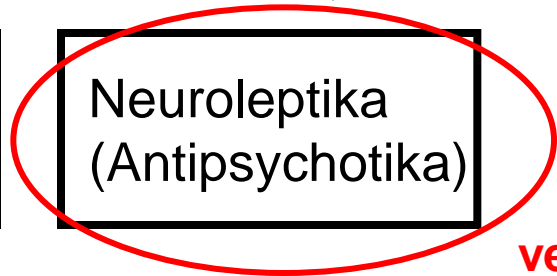
Stimulantien

Antidepressiva

Substanzen mit
vorwiegend erregender
Wirkung auf die Psyche

verursachen
Abhängigkeit/Sucht

verursachen keine
Abhängigkeit/Sucht



Neuroleptika = Antipsychotika

Hauptanwendungsgebiete:

1. Therapie von akuten schizophrenen und schizoaffectiven Psychosen
2. Sedation bei psychomotorischer Erregung und akuter Manie
3. Rezidivprophylaxe bei schizophrener Psychose

Einteilung:

1. **konventionelle** ("typische") Neuroleptika
 - a) schwach neuroleptisch / sedierend
 - b) stark wirksam / nicht sedierend
2. **atypische** Neuroleptika

Schizophrenie

Charakteristika:

schubweise verlaufende Erkrankung,

geprägt durch

- **Störung des Gedankengangs**
- **Störung des Erlebens der eigenen Persönlichkeit**
- **Wahnideen**

Vorkommen:

Prävalenz: ca. 1.4 bis 3.9 pro 1000

Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen

Männer erkranken früher als Frauen:

♂: **Erkrankungsbeginn ca. 15. bis 25. LJ.**

♀: **Erkrankungsbeginn ca. 25. bis 35. LJ.**

Bekannte Persönlichkeiten ?

Van Gogh, Hölderlin, Nietzsche

Schizophrenie

Symptome:

1. Plus-Symptomatik

- Wahnvorstellungen
- Halluzinationen
- Denkstörungen
- Feindseligkeit
- Misstrauen

2. Minus-Symptomatik

- Affektverflachung
- emotionaler / sozialer Rückzug
- Sprachverarmung
- Aufmerksamkeitsstörungen

Schizophrenie

Diagnostische Kriterien nach ICD-10:

Symptome ersten Ranges:

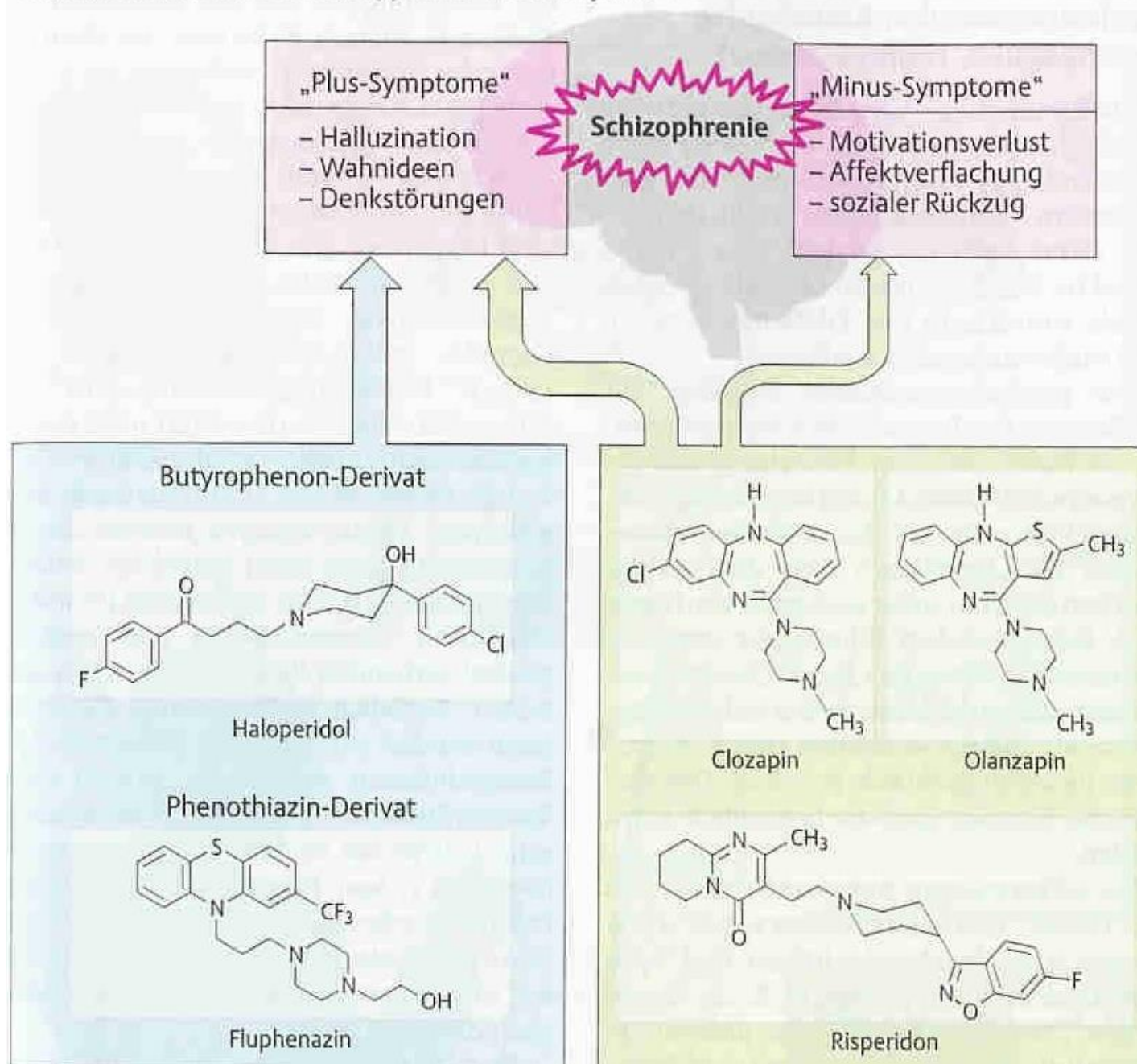
1. **Beeinflussungswahn**
Gefühl des Gemachten bezogen auf Körperbewegungen, Gedanken oder Tätigkeiten
2. **Gedankenlautwerden, -einkerbung, -entzug oder -ausbreitung**
3. **kommentierende oder dialogische Stimmen**
Reden über den Patienten oder kommen aus bestimmten Körperteilen
4. **bizarrer Wahn**
z.B. das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen

Symptome zweiten Ranges:

5. **Halluzinationen jeder Sinnesmodalität**
6. **Neologismen, Zerfahrenheit des Gedankenflusses**
7. **Katatonie**
Erregung, Haltungsstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus, Stupor
8. **Negativsymptome**
Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung

Mindestens ein Symptom ersten Ranges oder zwei Symptome zweiten Ranges müssen für mindestens 1 Monat vorhanden sein

- A. „Konventionelle“ und „atypische“ Neuroleptika —



Klassifikation der Neuroleptika

1. Klassische (konventionelle) Neuroleptika

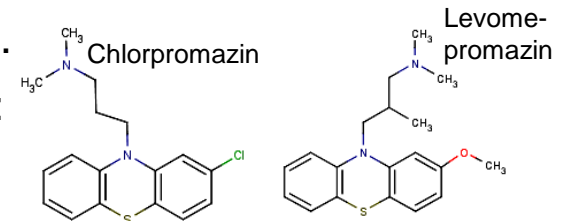
a) niedrigpotente / sedierende

- Als erste NL wurden die sedierenden / niedrigpotenten entwickelt, ausgehend vom **Promazin**, einem Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten (ZNS-gängige H1-Antagonisten wirken sedierend !)
- Das erste Neuroleptikum (d.h. die erste Substanz mit antipsychotischer Wirkung) war **Chlorpromazin**, ein Phenothiazin (**trizykl. Verbind.**).

- Niedrigpotente + sedierende NL (alle trizykl. Verb.) sind:

- **Levomepromazin** (Neurocil®)
- **Thioridazin** (Melleril®)
- **Chlorprothixen**
- **Melperon**
- **Pipamperon**

- Die sedierenden NL sind nicht atemdepressiv und abhängigkeiterzeugend (im Gegensatz zu den Benzodiazepinen)



Klassifikation der Neuroleptika

1. Klassische (konventionelle) Neuroleptika

b) hochpotente

- Wichtigstes hochpotentes NL = das Butyrophenon **Haloperidol** (Haldol®)
Weitere hochpotente NL:
- **Benperidol** (Glianimon; ein Butyrophenon)
- **Flupentixol** (Fluanxol, kein Butyrophenon)
- **Fluphenazin** (Lyogen; kein Butyrophenon)
- **Perazin** (Taxilan; kein Butyrophenon)

Klassische, konventionelle Neuroleptika (Antipsychotika)

Haben folgende **gemeinsame Eigenschaften**:

- typische **unerwünschte Wirkungen**: extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) und Hyperprolaktinämie
- diese unerwünschten und die antipsychotischen **Wirkungen korrelieren eng mit der antagonistischen Affinität am Dopamin-D2-Rezeptor** (hochpotente konventionelle NL haben stärkere extrapyramidal-motorische Wirkungen als niedrigpotente)
- sie wirken praktisch nur auf die Plus-Symptomatik und nicht auf die Minus-Symptomatik
- alle NL (vor allem hochpotente) wirken antiemetisch

Atypische Neuroleptika

- Chemisch, pharmakologisch und bezüglich Nebenwirkungen heterogen
- allen gemeinsam ist geringe (bei Clozapin sogar fehlende) Wirkung auf die extrapyramidale Motorik
- sie wirken auch auf die Minus-Symptomatik
- Möglicher Grund: zusätzliche Affinität zu 5-HT₂-Rezeptoren (?) (+ D₄-Rez.?)
- erste und klinisch immer noch sehr wichtige Substanz: **Clozapin** (Leponex®)
mit dieser wurde erstmals gezeigt, dass antipsychotische Aktivität nicht notwendigerweise mit extrapyramidal-motorischen Störungen einhergeht
- Die schweren Nebenwirkungen des Clozapin (v.a. Agranulozytose und starke Gewichtszunahme) triggerten die Suche nach weiteren Substanzen
- Atypische Neuroleptika werden heute deutlich häufiger angewendet als die „klassischen“ Neuroleptika!

Atypische Neuroleptika (Antipsychotika)

- Weitere atypische NL:
 - Olanzapin (Zyprexa)
 - Quetiapin (Seroquel)
 - Risperidon (Risperdal)

Neueres atypisches NL: **Aripiprazol (Abilify)** = partieller D2-Rezeptor-Agonist/Antagonist

Vermuteter Effekt:

partieller Antagonismus im mesolimbischen System: geg. Positivsymptomatik
partieller Agonismus im mesocorticalen System: geg. Negativsymptomatik

Auch Affinitäten zu anderen Rezeptoren: z.B. Blockade von 5-HT₂-Rezeptoren.

Wirkungen auf Extrapiramidalmotorik und Prolaktinspiegel sind aber eher gering!

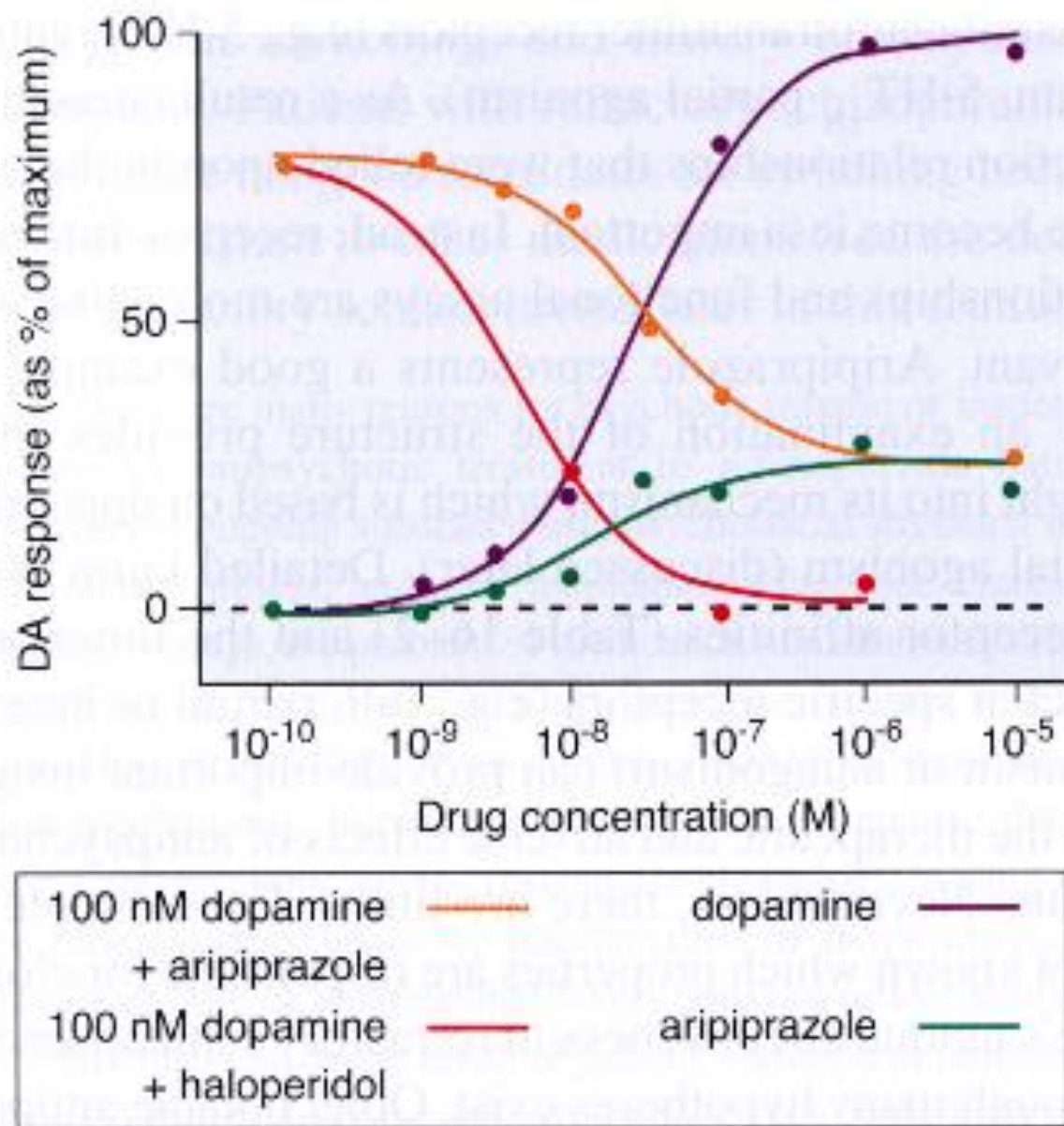


Figure 16–3. Aripiprazole activity at D_2 receptors in the presence or absence of dopamine. Aripiprazole is a partial D_2 agonist; thus it inhibits effects of DA and reduces stimulation at the D_2

Rezeptoraffinitäten der Neuroleptika (Antipsychotika)

Neuroleptikum	D1	D2	D3	D4	5-HT2	M1	$\alpha 1$	H1
<u>hochpotent</u>								
Haloperidol	+	+++	+	+	0	0	+	0
<u>niedrigpotent</u>								
Chlorprothixen	++	++	+	?	+++	+	+	+++
<u>atypische NL:</u>								
Sulpirid	0	++	+++	++	0	0	0	0
Clozapin	++	+	++	+++	++	+++	+	+++
Olanzapin	++	+++	+	++	+++	++	++	++
Risperidon	+	++	+	+	+++	0	++	+++

Alle Neuroleptika sind Dopamin-D2-Rezeptorblocker

Rezeptoraffinitäten der Neuroleptika (Antipsychotika)

zusammenfassende Beschreibung:

- allen NL gemeinsam: Blockade von **D2**-Rezeptoren
- hochpotente NL (z.B. Haloperidol) wirken kaum auf andere Rezeptoren
- niedrigpotente NL blockieren auch **H1** und **5-HT2**-Rezeptoren
- atypische NL haben relativ breites Spektrum an Rezeptor-Blockaden
- **Kombination der Rezeptoraffinitäten verantwortlich für das günstige Wirkprofil der atypischen NL**

→ • **5-HT2-Rez.-Blockade** = wichtig für Wirksamkeit **bei Negativsymptomatik**

→ • **M1-Muskarinrez. Blockade** (von z.B. Clozapin und Olanzapin) mit verantwortlich für **fehlenden/geringen EPMS**

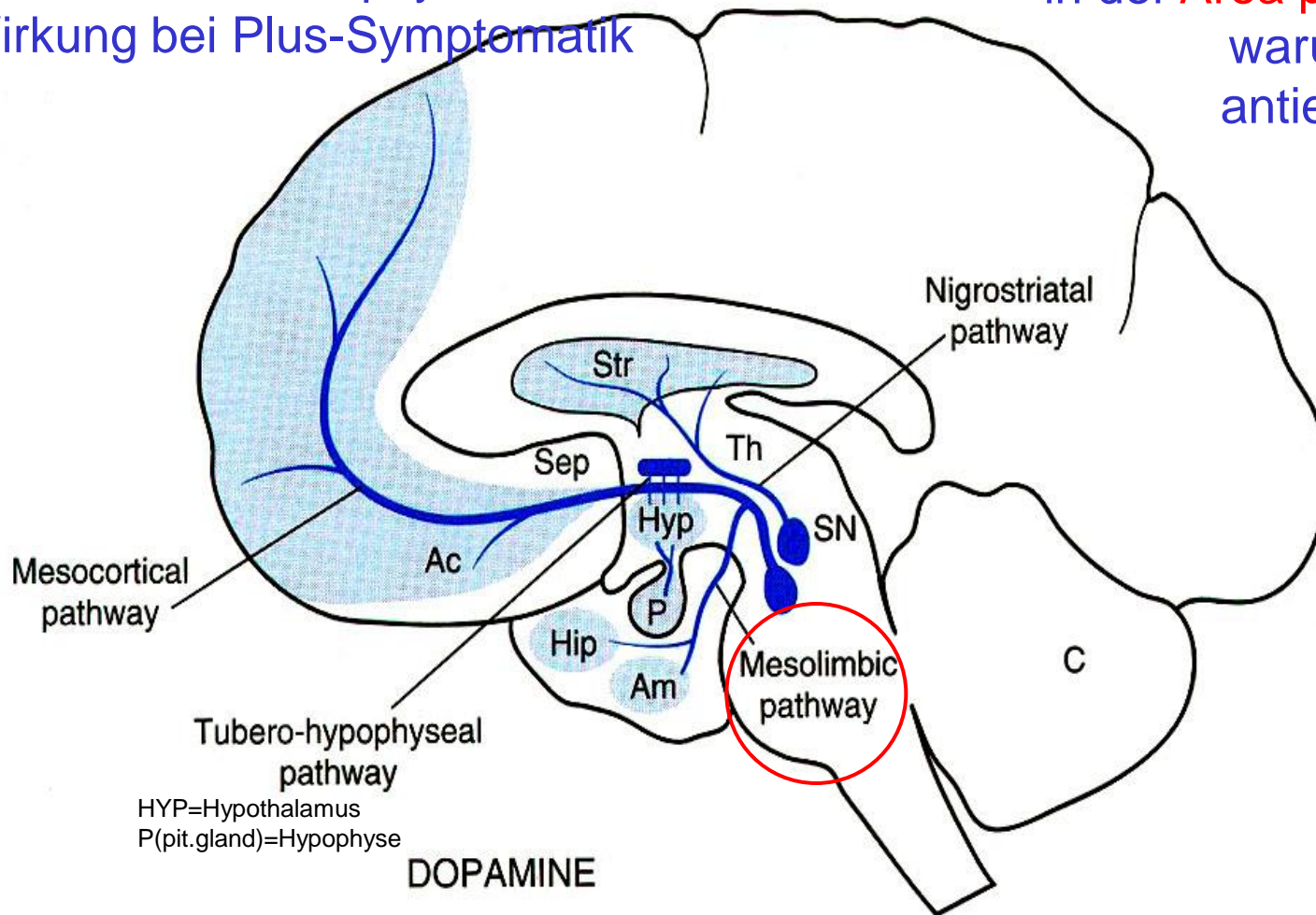
(Anticholinergica [z.B. Biperiden] werden zur Therapie der EPMS von klassischen NL eingesetzt)

- H1-Rez.-Blockade: Sedation
- $\alpha 1$ -Rez.-Blockade: kardiovaskuläre Nebenwirkungen (RR↓)

Wirkungsweise der Neuroleptika

Blockade von D₂-Rezeptoren
in der mesolimbischen
Bahn führt zur antipsychotischen
Wirkung bei Plus-Symptomatik

Blockade von D₂-Rezeptoren
in der **Area postrema** erklärt,
warum Neuroleptika
antiemetisch wirken.



Nebenwirkungen der Neuroleptika (Antipsychotika) (1)

- **extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS)**

- kommen vor allem bei hochpotenten NL vor, aber auch bei allen anderen möglich
- gliedern sich in 4 Symptomenkomplexe:

- a) Früh-Dyskinesie = akute Dystonie**

- Auftreten bereits nach Stunden oder Tagen
 - gut therapierbar mit Anticholinergica (z.B. **Biperiden**)
 - rasch reversibel

- b) Parkinsonoid**

- Beginn nach Wochen oder Monaten
 - therapierbar mit Anticholinergica (z.B. **Biperiden**)
 - langsam reversibel

- c) Akathisie**

- Beginn nach Wochen oder Monaten
 - schlecht therapierbar mit Anticholinergica (z.B. **Biperiden**)
 - langsam reversibel

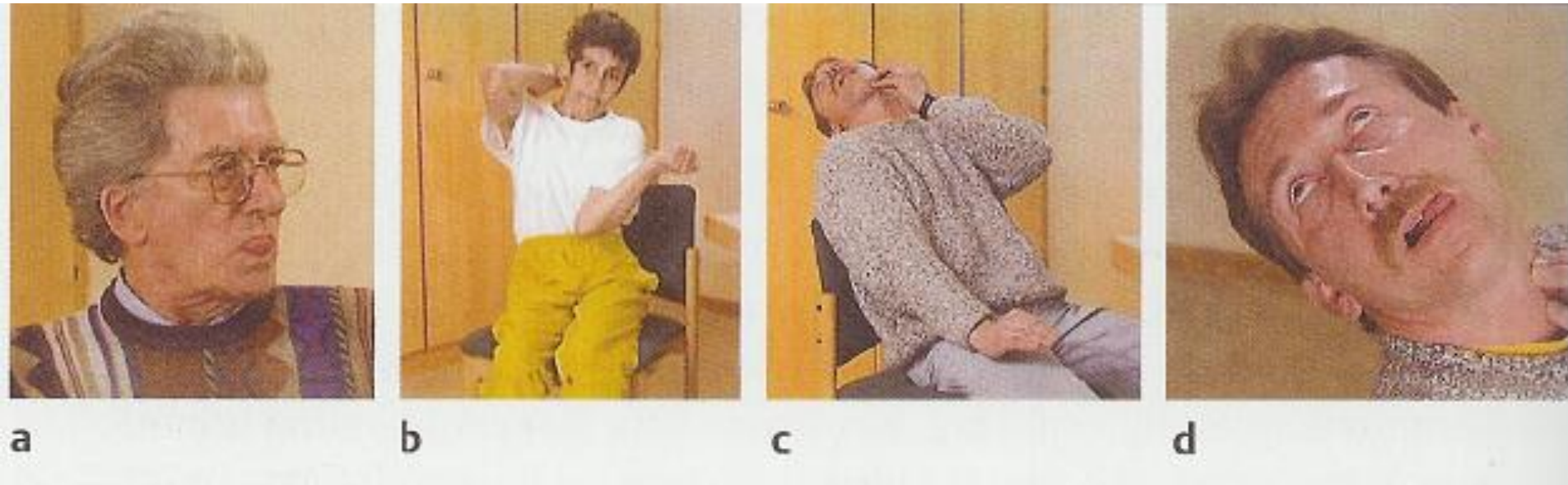
- d) Spät-Dyskinesie**

- Beginn nach Monaten oder Jahren
 - nicht therapierbar
 - oft irreversibel (langsam **umsetzen auf Clozapin**)

Extrapyramidal-motorische Symptome

Akathisie	Unvermögen, ruhig zu sitzen; die Patienten laufen unruhig umher oder zeigen eine eigenartige Trippelmotorik
Parkinsonoid	Parkinson-Syndrom mit den Hauptsymptomen Tremor, Rigor und Akinese
Dystonie	kurz anhaltende oder auch fixierte abnorme Körperhaltungen, vor allem in der Mundgegend, an den Augen, Hals und Rücken. Ursache sind unwillkürliche Muskelkontraktionen
Dyskinesie	<p>unwillkürliche hyperkinetische Bewegungen, meist im Mundbereich, oft auch leichte Bewegungen an Fingern, Armen, Zehen oder Beinen. Nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens werden 2 Formen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none">– Frühdyskinesien: meist in der 1. Behandlungswoche– Spätdyskinesien (tardive Dyskinesien): nach längerer Therapie mit Neuroleptika

Extrapyramidal-motorische Symptome



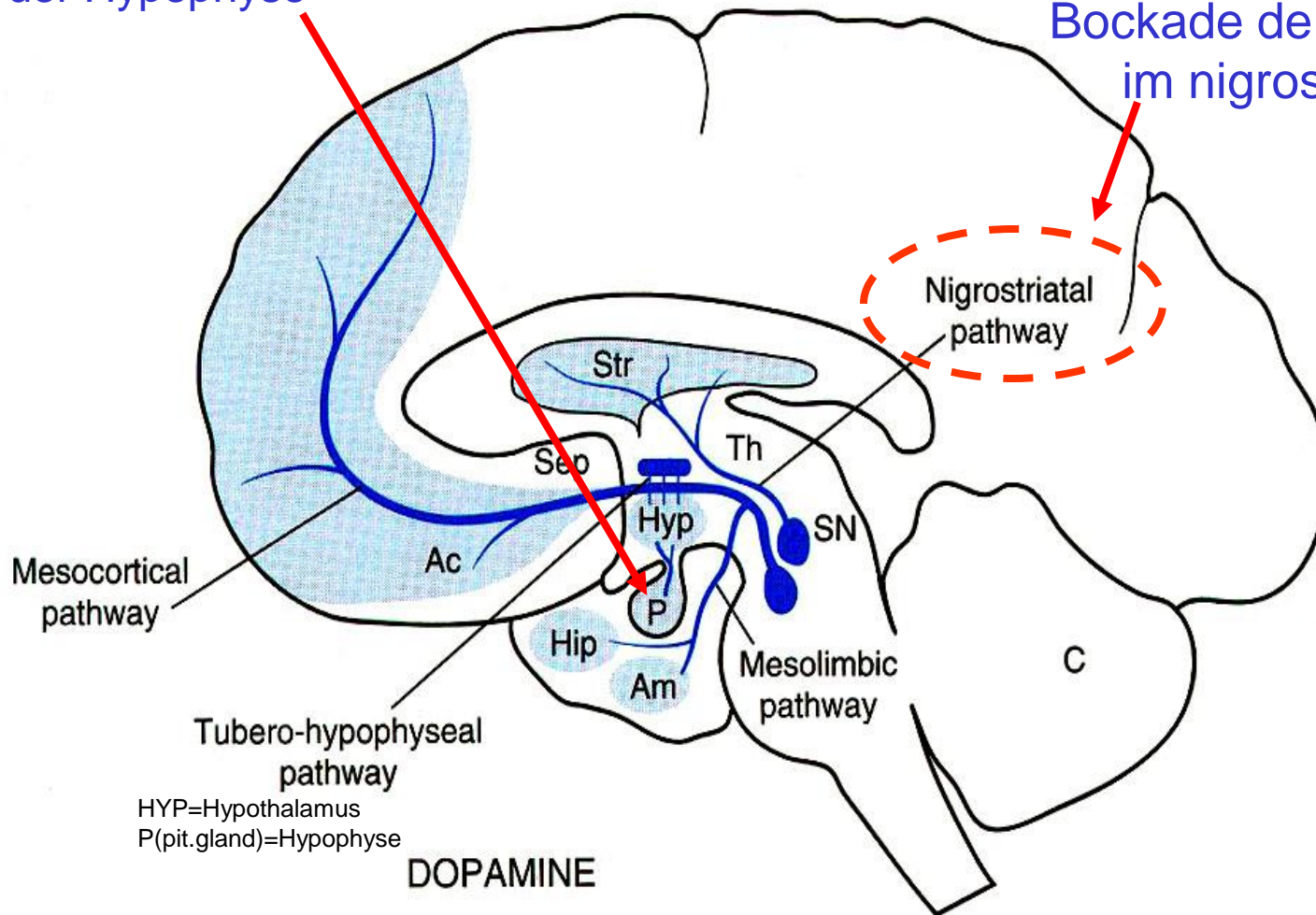
Dyskinesien (a, b)

Dystonien (c, d)

Extrapyramidal-motorische Symptome

Hyperprolaktinämie durch
Blockade von D2-Rezeptoren
der Hypophyse

Ursache der EPM-Symptome:
Blockade der D2-Rezeptoren
im nigrostriatalen System



Nebenwirkungen der Neuroleptika (Antipsychotika) (2)

- **anticholinerge Effekte (M1-Blockade)**

z.B. bei Clozapin

- Mundtrockenheit
- Tachykardie
- Miktionsstörungen, Obstipation

- **antiadrenerge Effekte (α 1-Blockade)**

vor allem bei niedrigpotenten und atypischen NL

- Hypotonie, orthostatische Dysregulation

- **EKG: QT-Verlängerung**

z.B. bei Sertindol

- Blockade eines kardialen Kaliumkanals
- kann zu lebensbedrohlichen Torsades-de-Pointes-Arrhythmien führen

- **endokrine Störungen: Hyperprolaktinämie durch D2-Blockade**

vor allem bei hochpotenten NL, (aber auch bei allen anderen möglich)

- Galaktorrhö
- Zyklusstörungen
- Gynäkomastie

Nebenwirkungen der Neuroleptika (Antipsychotika) (3)

• Stoffwechselstörungen

vor allem bei Clozapin und Olanzapin, etwas weniger bei Risperidon und Chlorpromazin

- Appetitsteigerung
- **Gewichtszunahme**
- Verminderung der Glucosetoleranz

• Sedation

vor allem bei den niedrigpotenten NL und Clozapin

nicht bei Sulpirid / Amisulpirid (da eher Agitiertheit)

• Transaminasenerhöhung

z.B. bei Clozapin und Olanzapin

Nebenwirkungen der Neuroleptika (Antipsychotika) (4)

- **malignes neuroleptisches Syndrom**

- charakterisiert durch
 - Hyperthermie
 - Muskelrigidität
 - autonomer Instabilität
 - Bewusstseinstörung
 - erhöhte Serum-Kreatininphosphokinase.
 - ev. Rhabdomyolyse und akutes Nierenversagen
 - hohe Letalität
- Therapieversuch mit
 - **Dantrolen (i.v.):** blockiert Ca^{2+} -Freisetzung im sarkoplasmatischen Retikulum
 - Bromocriptin

- **Agranulozytose**

typische (wenn auch seltene) NW von Clozapin; noch seltener bei Olanzapin

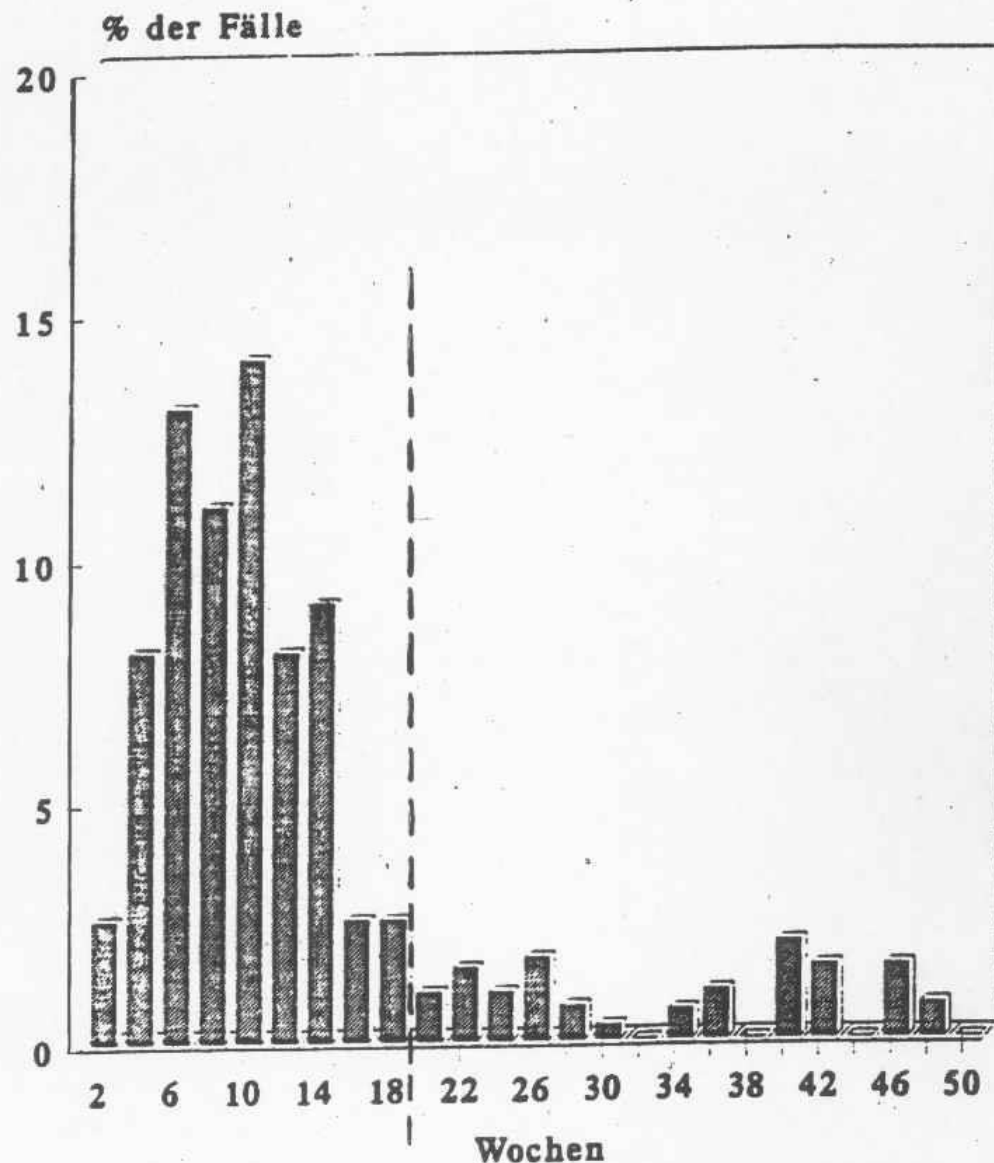


Abb. 4.3.1. Auftreten von Clozapin-assoziierten Granulozytopenien in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer (Analyse von 185 Fällen) (KRUPP und BARNES 1989)

Regelmäßige Kontrolle Leukozyten, neutrophile Granulozyten wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Therapie und **danach mindestens alle 4 Wochen** Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit **Clozapin** erfolgen.

Klinische Anwendung der Neuroleptika (Antipsychotika)

- Applikation üblicherweise oral
- in Akutsituationen i.v.
- Plasmahalbwertszeit je nach Substanz 3-55h
- Risperidon hat eine kurze HWZ (3h) aber einen langwirksamen Metaboliten (9-Hydroxyrisperidon, HWZ 55h)
- zur Rezidivprophylaxe stehen auch i.m. Depotformen zur Verfügung (nicht für alle NL)
- Langzeittherapie nur bei schizophrenen Psychosen, da hier keine Therapiealternative vorhanden
- unter kontinuierlicher Therapie ist die Rückfallrate geringer als wenn nur im Schub therapiert wird
- bei anderen Erkrankungen (z.B. Manie) Dauertherapie vermeiden wegen der Gefahr irreversibler Schäden (Spätdyskinesie, malignes neuroleptisches Syndrom)
- Risperidon darf bei Manie gegeben werden,
- Clozapin bei Parkinson und Halluzinationen unter DA-Agonisten

Durchführung einer neuroleptischen Therapie anhand einer Kasuistik

Der hier vorgestellte Patient wurde 1942 geboren, hat einen Hochschulabschluss und ist verheiratet (keine Kinder). Zeitlebens psychisch unauffällig, entwickelte er Ende 1989 psychotische Symptome, die im Januar 1990 zu einem dreiwöchigen Klinikaufenthalt in einem psychiatrischen Landeskrankenhaus führten.

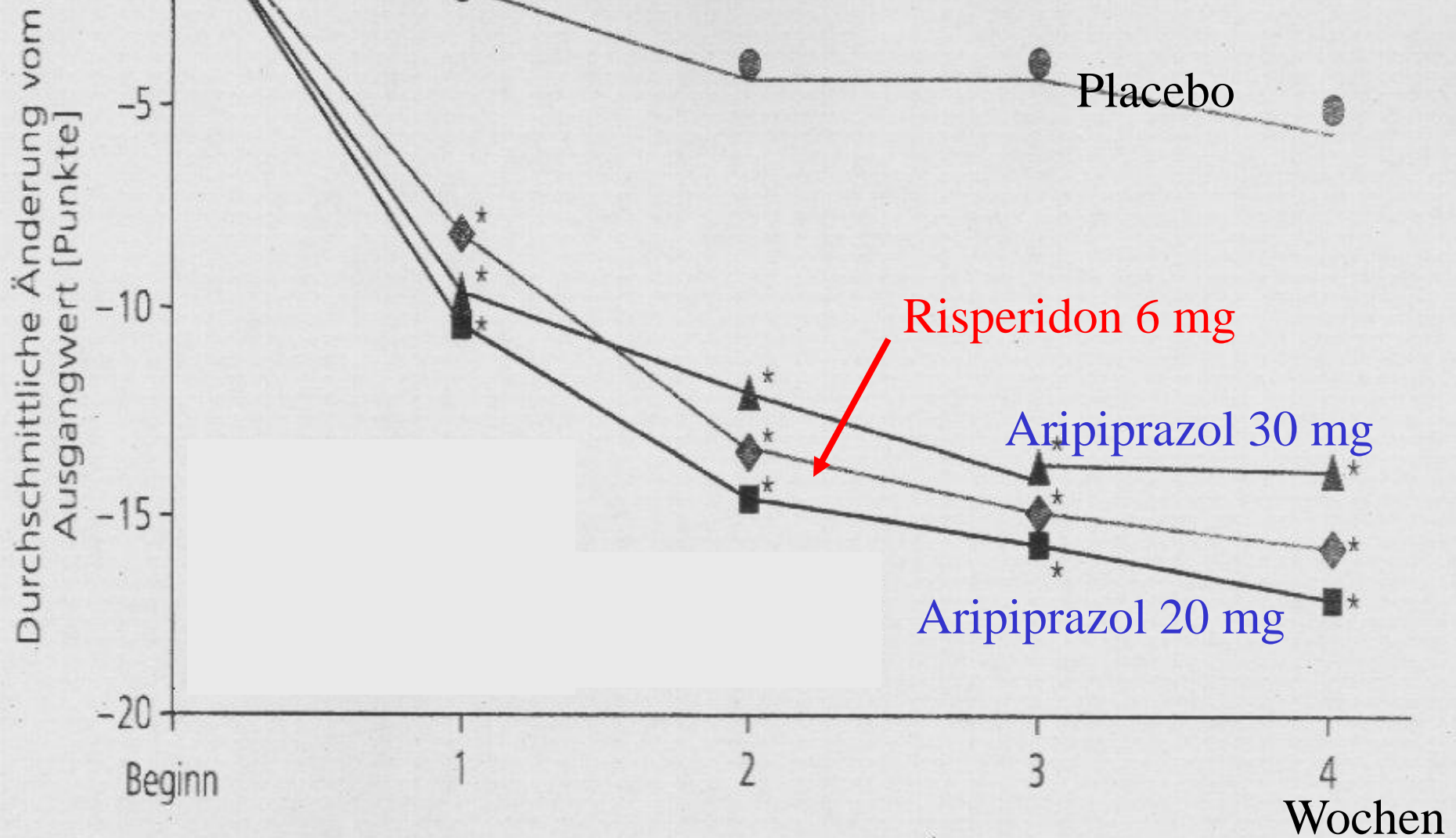
Diagnose: schizo-affektive Psychose

Warum längerer Aufenthalt in Klinik ?

Therapieerfolg

Nebenwirkungen

Ausgangswert des PANSS-Gesamtscore: 93 Punkte



PANSS=Positive and negative syndrome scale

Nach der Entlassung wurde keine konsequente Rückfallprophylaxe durchgeführt.

Im April 1991 wurde der Patient erneut psychisch auffällig. Er fuhr rastlos mit seinem Auto quer durch Deutschland bis zur völligen Verausgabung. An einer Autobahnauffahrt verhielt er sich so rätselhaft, dass er der Polizei auffiel und erneut in ein psychiatrisches Landeskrankenhaus eingewiesen werden musste.

Rezidivprophylaxe

Depot-Neuroleptika:

- Ester mit langkettiger Fettsäure in Öl gelöst: wird nur langsam aus dem i.m. Depot resorbiert (und dann im Blut gespalten)
z.B. Haloperidoldecanoat
(Haldol^R Janssen Decanoat)
- Einbettung in Mikrosphären, die zerfallen und Wirkstoff freisetzen
z.B. Risperidon Mikrosphären
(Risperdal consta^R)

1. Dauer
- 1 Episode.....mind. 1 - 2 Jahre
 - 2 oder mehr Episoden.....mind. 4 - 5 Jahre

2. Applikationsweise
- oral oder ev. Depot-Neuroleptikum
(z.B. Haloperidol-Decanoat i.m. oder Risperidon Mikrosphären i.m.)

3. Statistik

Keine Prophylaxe durchgeführt
Prophylaxe durchgeführt
Gesamtes Patientenkollektiv

Rezidive
1. Jahr

75%
15%
50%

Rezidive
1.+2. Jahr

90%

Seit Ende dieses zweiten, fünf Wochen dauernden Krankenhausaufenthalts bekommt der Patient als Dauermedikation **Clozapin** und **Lithium**; seither ist keine weitere akute Exazerbation seiner Krankheit erfolgt.

Der Patient verträgt die Dauermedikation relativ gut, klagt aber über häufige Müdigkeit und über Gewichtszunahme. Er stellt sich alle vier Wochen bei seinem Psychiater vor, wobei eine Blutbildkontrolle erfolgt.

Stoffliste „Neuroleptika“

Freiname	Handelsname	chemische Gruppe	Typ		Depotpräparat verfügbar?
Chlorprothixen	Truxal ^R	Thioxanthen	klassische Neuroleptika	niederpotent	
Melperon	Eunerpan ^R	Butyrophenone			
Haloperidol	Haldol ^R -Janssen			hochpotent	ja
Fluphenazin	Lyogen ^R	Phenothiazin			ja
Clozapin	Leponex ^R	trizyklische Struktur	atypische Neuroleptika		
Olanzapin	Zyprexa ^R				ja
Amisulprid	Solian ^R	Benzamid			
Risperidon	Risperdal ^R	sonstige chemische Struktur			ja
Sertindol	Serdolect ^R				
Aripiprazol	Abilify ^R			Partialagonismus am D ₂ -Rezeptor	